

Uso de Oxycodona en Manejo del Dolor por Cáncer Avanzado Use of Oxycodone in Management of Advanced Cancer Pain

Biancardi G., Stefano 1-6; Fernández R., Rodrigo 2-6; Orellana F., María Elena 3-6; Ritter A., Paola 4-6; Auad A., Hernán 5-6

Resumen

Introducción: Estudio descriptivo que busca evaluar la experiencia de nuestra Unidad con uso de oxycodona, opioide, con perfil de analgesia similar a morfina, en pacientes con dolor por cáncer avanzado.

Objetivo: Analizar la eficacia analgésica de oxycodona (de liberación controlada), perfil de paciente, dosis utilizadas y efectos adversos descritos.

Metodología: Estudio descriptivo-retrospectivo. Revisión de fichas de pacientes tratados con oxycodona durante años 2009 y 2010 en UADyCP. Respuesta analgésica estimada con test de Wilcoxon. Estadística descriptiva en resto de las variables. Evaluación de dolor según Escala Numérica de rango 0 a 10.

Resultados: Muestra 64 pacientes: 34 mujeres y 30 hombres. Edad promedio 59,5 años. Tipo dolor: somático (53%), visceral (19%), neuropático (5%), mixto (23%). Tiempo medio de uso oxycodona: 3,2 meses. EVA 8 (5-9) antes del inicio de oxycodona. EVA 3 (2-8) con oxycodona ($p < 0,0005$). La dosis promedio utilizada fue de 40mg/día (20-80mg/día). 44 pacientes con efectos adversos: náuseas (22%), constipación (18%), prurito (15%) anorexia (13%). 31% se encontraba en tratamiento previo con opioides débiles, 62% con metadona o morfina. 7% recibió oxycodona como terapia inicial. Las principales razones para el cambio de oxycodona fueron mal control analgésico (54%), necesidad de uso de medicamentos vía subcutánea (29%), intolerancia al medicamento (17%).

Conclusiones: Oxycodona permite adecuado control analgésico. Dosis utilizadas son inferiores a las descritas en la literatura y su perfil de efectos adversos es similar a otros opioides. Constituye alternativa en intolerancia a morfina o rotación de opioides.

Palabras claves: oxycodona, cáncer, dolor, opioide.

Abstract

Introduction: Descriptive study that seeks to evaluate the experience of our unit with the use of oxycodone, an opioid with a profile similar to morphine, in patients with advanced cancer pain.

Objective: to evaluate analgesic efficacy of oxycodone (controlled release), patient profile, doses and adverse effects.

Methodology: A descriptive, retrospective study. Review records of patients treated with oxycodone during 2009 and 2010. Analgesic response estimated with Wilcoxon test. Descriptive statistics on other variables. Assessment of pain by numeric scale range 0 to 10.

Results: 64 patients. 34 women and 30 men were analyzed. Mean age 59.5 years. Type of Pain: Somatic (53%), visceral (19%) neuropathic (5%) mixed (23%). Average time of oxycodone use: 3.2 months. Average VAS before starting Oxycodone 8 (5-9). Average VAS with oxycodone 3 (2-8) ($p < 0.0005$). The average dose used was 40mg/day (20-80mg/day). Adverse effects: in 44 patients: nausea (22%), constipation (18%), pruritus (15%), anorexia (13%). 31% patients were using weak opioids previously, 62% was using methadone or morphine. 7% received oxycodone as initial therapy. The main reasons for discontinue the use of oxycodone were poorly controlled pain (54%), need for subcutaneous drug use (29%) drug intolerance (17%).

Conclusions: Oxycodone allows adequate pain control. Doses used were lower than the described in the literature and its adverse effect profile is similar to other opioids. Alternative in intolerance to morphine or opioid rotation.

Keywords: oxycodone, neoplasm, pain, opioid.

- (1) Médico Cirujano
- (2) Anestésista
- (3) Enfermera Universitaria
- (4) Fisiatra
- (5) Interno Medicina U. Chile.
- (6) Unidad Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos Hospital Salvador (UADyCP). Santiago, Chile.

Introducción

Oxycodona (14-hidroxi-7,8-dihidrocodeinona) es un conocido opioide semisintético, usado clínicamente desde 1917. Se sintetiza a partir de la tebaína (alcaloide del opio), con acción agonista sobre receptores μ y κ (1). Presenta metabolización hepática mediada por citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y excreción renal. Su biodisponibilidad oral es mayor que morfina (60-87%); ésta no se ve afectada por la ingesta de alimentos o edad de los pacientes. Presenta, además, un perfil analgésico similar, sin techo terapéutico (2, 3). Su uso está recomendado en el manejo del dolor moderado a severo, en circunstancias donde exista intolerancia a la morfina, en la rotación de opioides (4, 5) y en el manejo del dolor neuropático (6), lo que está ampliamente descrito en la literatura (7, 8, 9). En Chile sólo existen comprimidos de liberación controlada, utilizándose en nuestra Unidad desde el año 2008. Con el fin de analizar nuestra experiencia,

realizamos un estudio descriptivo-retrospectivo, evaluando la eficacia analgésica de oxidona en pacientes con cáncer avanzado, las dosis utilizadas, el perfil de paciente al que se le prescribió y los efectos adversos.

Materiales y Métodos

Revisión de fichas de pacientes que recibieron oxidona en la Unidad de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Salvador durante los años 2009 y 2010. La base de datos fue obtenida desde registro electrónico de la farmacia del Hospital y registro interno de la UADyCP. Para estimar la significancia de la respuesta analgésica, se utilizó test de Wilcoxon. Para el resto de las variables, se utilizaron métodos de estadística descriptiva. La evaluación del dolor se realizó en base a Escala Numérica (EVA), con rangos de 0 (sin dolor) a 10 (máximo dolor).

Resultados

Fueron analizados los datos de 64 pacientes: 34 mujeres (53%) y 30 hombres (47%). Promedio de edad 59,5 años. (Tabla 1).

Tabla1. Distribución según sexo y edad.

	N	%	Media de edad (años)	Rango de edad (años)
Hombres	0	47	57,7	38-64
Mujeres	34	53	61,2	24-67
Total	64	100	59,5	24-67

La prevalencia principal por cáncer según sexo fue en hombres: 14 Gástrico, 6 Próstata, 3 Recto, 2 Linfoma No Hodgkin, 2 Cabeza y Cuello, 2 Páncreas y 1 Renal (Gráfico 1). En mujeres: 11 Mama, 6 Cervicouterino, 4 vesícula, 4 Colon, 3 Linfoma No Hodgkin, 2 Páncreas, 2 Hepático, 1 Mieloma Múltiple y 1 Renal 1. (Gráfico 2)

El estado funcional de los pacientes fue objetivado mediante la escala Zubrod, la cual contempla desde el paciente completamente activo (0) hasta la muerte (5). (Tabla 2).

Gráfico 1. Tipo de Cáncer en Hombres.

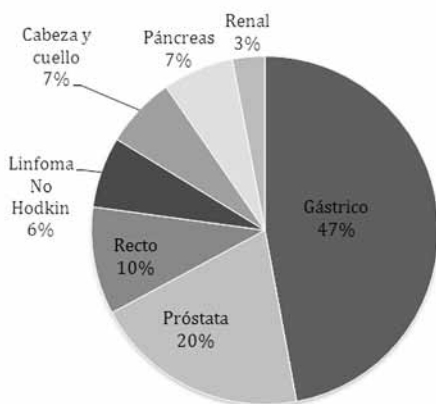


Gráfico 2. Tipo de Cáncer en Mujeres.

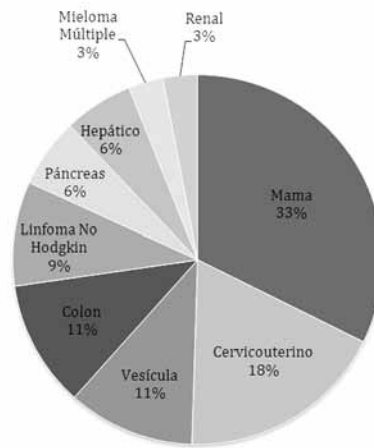
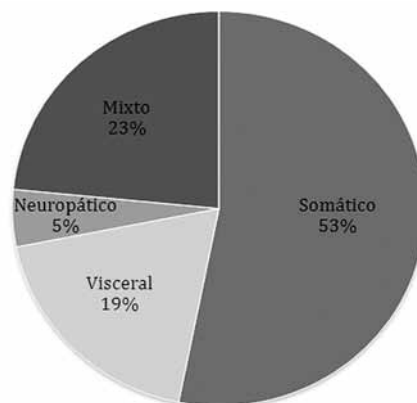


Tabla 2. Zubrod Performance Status Scale.

Performance Status (Zubrod)	Hombres	Mujeres
0	-	-
1	-	2
2	5	6
3	14	10
4	11	16
5	-	-
Total	30	34

Del total de la muestra, 34 pacientes presentaron dolor somático, 12 pacientes dolor visceral, 15 dolor mixto y 3 dolor neuropático. (Gráfico3).

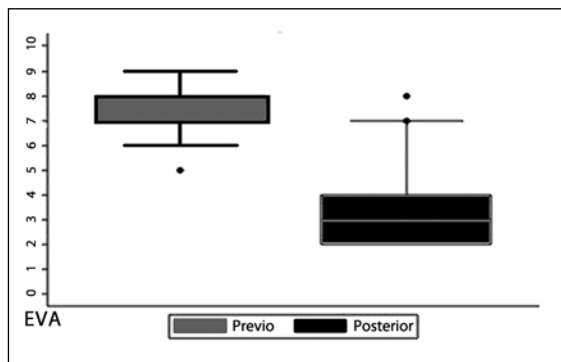
Gráfico 3. Distribución según Tipo de Dolor.



El tiempo medio de uso oxidona según sexo fue: Hombres 1,9 meses, Mujeres 4,5 meses. Tiempo medio de uso global 3,2 meses.

La eficacia analgésica medida mediante el cambio de EVA antes y después del uso de oxycodona. EVA inicial 8 (5-9) y EVA con oxycodona 3 (2-8) ($p < 0,0005$). (Gráfico 4).

Gráfico 4. Eficacia analgésica de Oxycodona.



Fármacos y Dosificación

Todos los pacientes se encontraban en tratamiento, de acuerdo a la escala analgésica de la OMS, con coadyuvantes: paracetamol (60%) y metamizol (40%). Procinéticos metoclopramida (35%), domperidona (65%). Un 67% de los pacientes recibía concomitantemente ISRS (fluoxetina, sertralina).

Previo a la administración de oxycodona, 20 pacientes (31%) se encontraban en tratamiento previo con opioides débiles: (codeína, tramadol). 40 pacientes (62%) usaban opioides potentes (metadona o morfina) previamente y sólo 4 pacientes (7%) recibieron oxycodona como terapia inicial.

La dosis media utilizada fue de 40mg/día (20-80mg/día). Dosis de inicio 10mg cada 12 horas, que se aumentó en un 50-100% en un periodo promedio de 3 días. Los ajustes de dosis posteriores se realizaron aumentando dosis en 25% en un periodo promedio de 20 días.

Uso de Dosis de Rescate

Un 63% de los pacientes utilizó dosis de rescate durante los primeros 3 días. Las dosis promedio utilizadas fueron morfina gotas 12mg/día y tramadol gotas 100mg/día.

Un 28% de los pacientes utilizó dosis de rescate en los siguientes 20 días. Las dosis promedio utilizadas fueron morfina gotas 7 mg/día y tramadol gotas 50 mg/día.

Un total de 27 pacientes abandonó el tratamiento con oxycodona, en un periodo promedio de 36 días desde el inicio del tratamiento (Gráfico 5).

Un total de 49 pacientes (23 hombres y 21 mujeres) presentó efectos adversos relacionados al uso de oxycodona (Tabla 3).

Discusión

Los pacientes de la muestra son adultos con cáncer avanzado, menores de 65 años en su mayoría, dado que los adultos mayores son derivados a otra unidad de cuidados paliativos. Predomina el cáncer gástrico en hombres y mama en mujeres. En hombres, se desplaza al cáncer de próstata dado que el Hospital Salvador es centro de derivación de patología gástrica. El 80% de los pacientes presenta un Zubrod Performance Status de 3-4. Los tipos de dolor más prevalentes fueron somático (53%) y

Gráfico 5. Razones del Abandono de Oxycodona.

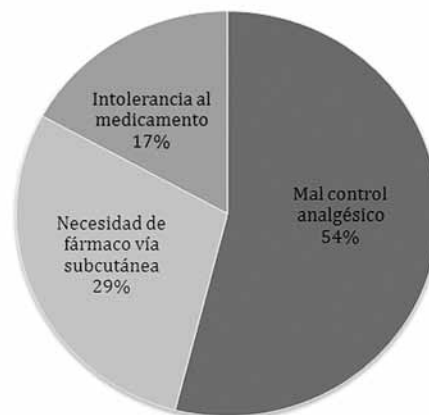


Tabla 3. Efectos Adversos Reportados por Sexo

	Hombres (%)	Mujeres (%)
Náuseas y vómitos	30	14
Constipación	15	21
Anorexia	12	13
Boca seca	17	18
Cefalea	2	4
Prurito	14	16
Somnolencia	10	14
Total	100	100

mixto (23%). Antes del inicio del tratamiento, los pacientes presentaban un EVA de 8 (5-9), es decir, dolor severo. Un 62% de los pacientes había sido previamente expuesto a opiáceos potentes (morfina, metadona). Oxycodona mostró una reducción estadísticamente significativa del dolor, con EVA de 3 (2-8) $p < 0,0005$ durante el tratamiento. Las dosis medias utilizadas fueron menores a las descritas en la literatura (10). Llama la atención la alta tasa de náuseas y vómitos como efecto adverso más frecuente en hombres (30%). Esto tiene directa relación con la evolución y prevalencia del cáncer gástrico en este grupo (11). Las mujeres usaron oxycodona durante periodos más largos de tiempo, lo que puede estar en contexto de efectos adversos más manejables, como la constipación y boca seca. Aunque, idealmente, el ajuste de dosis se recomienda a las 24 horas de iniciado el tratamiento, en algunos pacientes esto se produjo en un tiempo más largo (3 días). Nuestra unidad funciona en horario hábil y, dado el volumen de pacientes, no todos pueden ser controlados en 24 horas. Esto explica el uso de dosis de rescate en 63% de los pacientes, las cuales se redujeron una vez alcanzadas dosis adecuadas de oxycodona. De los pacientes que abandonaron el tratamiento con oxycodona, un 54% lo hizo por mal control analgésico, esto en contexto de dosis terapéuticas aún bajas. Un 17% presentó intolerancia al medicamento, en donde destaca la superposición de síntomas derivados de su cáncer (náuseas y vómitos en contexto de cáncer gástrico). Cabe destacar que un 67% de los pacientes tomaban ISRS, medicamento inhibidor de CYP2D6, un factor más a considerar dentro de la metabolización de oxycodona (12) A modo de crítica, no se consideraron los tratamientos asociados

que podría estar recibiendo el paciente (radioterapia o quimioterapia), lo que sin duda, repercute en la tolerancia a sus medicamentos y síntomas asociados. De la misma forma, no se encuentran estandarizados los ajustes de dosis en el tiempo, lo que hace difícil comparar a pacientes con seguimientos temporales disímiles.

Conclusiones

En nuestra Unidad se ha utilizado oxidodona con buenos resultados en la rotación de opioides, con dosis que podrían seguir aumentándose. Su eficacia en manejo del dolor neuropático en estos pacientes debe ser tomado en cuenta en posteriores análisis. Factores dependientes de los pacientes, como sus co-morbilidades, el tipo de neoplasia y tratamientos en curso deben considerarse en la indicación de cualquier tratamiento, así como las posibles interacciones medicamentosas. Nuestros resultados son concordantes con la literatura y la consolidan como una alternativa más dentro del arsenal terapéutico en el manejo del dolor por cáncer avanzado. Presenta efectos adversos similares a otros opiáceos potentes (13), con reducción eficaz del dolor y la comodidad de ser comprimidos de liberación controlada.

Agradecimientos

A todo el personal de Unidad Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital del Salvador, Santiago de Chile. AMP.

Autor declara no haber recibido apoyo financiero ni presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Dr. Stefano Biancardi G.
Unidad de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital del Salvador.
Dirección Av. Salvador 364, Providencia, Santiago Chile.
Email: sgbianca@gmail.com

Referencias Bibliográficas

1. Yoburn BC, Shah S, Chan K, et al. Supersensitivity of opioid analgesics following chronic opioid antagonist treatment: relationship to receptor selectivity. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;51: 535-539.
2. Reid et al. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:837-43.
3. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):454-70.
4. González-Barboto J, Trellis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. [Opioid rotation: a therapeutic choice in the management of refractory cancerpain]. *Med Clin (Barc)*. 2010 Nov 6;135(13):617-22. Epub 2010 Jul 31. Review
5. Vissers KC, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain Pract*. 2010 Mar-Apr;10(2):85-93. Epub 2010 Jan 8. Review.
6. Núñez Olarte JM. Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain: a review. *Oncology*. 2008;74 Suppl 1:83-90. Epub 2008 Aug 28.
7. Parris WC, Johnson BW Jr, Croghan MK, Moore MR, Khojasteh A, Reder RF, Kaiko RF, Buckley BJ. The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Oct;16(4):205-11.
8. Coluzzi F, Mattia C. Oxycodone. Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Minerva Anestesiol*. 2005 Jul-Aug;71(7-8):451-60. Review.
9. Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep*. 2010;62(4):578-91. Review.
10. Shad SH, Hardy J. Oxycodone: a review of the literature. *Eur J Palliative Care* 2001; 8: 93-6.
11. Weschules DJ, Bain KT, Reifsnnyder J, et al. Toward evidence-based prescribing at end of life: a comparative analysis of sustained-release morphine, oxycodone, and transdermal fentanyl, with pain, constipation, and caregiver interaction outcomes in hospice patients. *Pain Med* 2006; 7: 320-329.
12. Koizumi W, Tanabe S, Nagaba S, Saigenji K, Nonaka M and Yago K. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of S-8117 (controlled-release oxycodone tablet) on opioid-naïve patients with cancer-related pain. *Eur J Pain* 2001; 5: 113-116.
13. Kaplan R, Parris WC, Citron ML, et al. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3230-3237.